

OPTICALLY ACTIVE 2-HYDROXY-4-PHENYL BUTYRIC ACID AND PRODUCTION OF ESTER OF SAME BUTYRIC ACID

Patent Number: JP3200739
Publication date: 1991-09-02
Inventor(s): NIKAIDO TERUYUKI; others: 01
Applicant(s): DAICEL CHEM IND LTD
Requested Patent: ☐ JP3200739
Application Number: JP19890342382 19891228
Priority Number(s):
IPC Classification: C07C59/48; C07C51/36
EC Classification:
Equivalents: JP2688528B2

Abstract

PURPOSE: To make possible to industrially produce the subject optically active compound useful as a synthetic raw material of various medicinal drugs by subjecting optically active 2-hydroxy-4-phenyl-3-butenic acid to hydrogenation in the presence of a solvent and further esterifying, as desired.

CONSTITUTION: Optically active 2-hydroxy-4-phenyl-3-butenic acid is subjected to hydrogenation in a suitable solvent such as ethyl acetate or a mixed solvent of methanol and toluene in the presence of a suitable catalyst such as palladium- carbon at a temperature of, e.g. 0-300 deg.C, preferably 10-70 deg.C under a pressure of from normal pressure to 200kg/cm², preferably under normal pressure according to a well-known method of usual catalytic hydrogenation reaction in a heterogeneous system to industrially advantageously obtain optically active 2-hydroxy-4-phenyl butyric acid. Next, said acid is esterified by using an alcohol corresponding to the aimed compound in a usual method to industrially advantageously obtain the aimed optically active 2-hydroxy-4-phenyl butyric acid alkyl ester.

Data supplied from the esp@cenet database - I2

BEST AVAILABLE COPY

⑩ 日本国特許庁(JP)

⑪ 特許出願公開

⑫ 公開特許公報(A) 平3-200739

⑬ Int.Cl.⁵

C 07 C 59/48
51/38

識別記号

庁内整理番号

6516-4H

⑭ 公開 平成3年(1991)9月2日

審査請求 未請求 請求項の数 2 (全3頁)

⑮ 発明の名称 光学活性2-ヒドロキシ-4-フェニル酪酸及びそのエステルの製造法

⑯ 特 願 平1-342382

⑰ 出 願 平1(1989)12月28日

⑱ 発 明 者 二 階 堂 輝 之 新潟県新井市諏訪町2-1-14

⑲ 発 明 者 高 瀬 一 郎 新潟県新井市諏訪町2-1-14

⑳ 出 願 人 ダイセル化学工業株式会社 大阪府堺市狭間町1番地

㉑ 代 理 人 弁理士 古 谷 馨

明 細 書

1. 発明の名称

光学活性2-ヒドロキシ-4-フェニル酪酸及びそのエステルの製造法

2. 特許請求の範囲

1. 溶媒の存在下、光学活性2-ヒドロキシ-4-フェニル-3-ブテン酸を水素添加することを特徴とする光学活性2-ヒドロキシ-4-フェニル酪酸の製造方法。

2. 溶媒の存在下、光学活性2-ヒドロキシ-4-フェニル-3-ブテン酸を水素添加したのち、エステル化することを特徴とする光学活性2-ヒドロキシ-4-フェニル酪酸アルキルエステルの製造法。

3. 発明の詳細な説明

(産業上の利用分野)

本発明は光学活性2-ヒドロキシ-4-フェニル酪酸及びそのアルキルエステルの製造方法に関する。

光学活性2-ヒドロキシ-4-フェニル酪酸

及びそのアルキルエステルは種々の医薬品合成原料として有用である。

(従来の技術及び発明が解決しようとする課題)

光学活性2-ヒドロキシ-4-フェニル酪酸及びそれらのアルキルエステルの製造方法としては、化学的不斉還元による方法(EP 206993号)、ベンジルマグネシウムクロリドと光学活性グリシド酸から化学合成する方法(特開昭62-212329号)、ラセミ体を光学分割剤により分割する方法(D. Biquard, Ann. de Chimie., vol. 20, 146(1933))、微生物の持つ不斉還元能を利用し、2-ケト-4-フェニル酪酸から製造する方法(No 89/07147号, No 89/07648号)等が知られている。

しかしながら、化学的不斉還元による方法は目的物の光学純度が十分には高いとは言えず、また化学合成による方法は原料の光学活性なアミノ酸が高価であること、ラセミ体を光学分割剤で分割する方法は分割剤が高価であること、微生物の不斉還元能を利用する方法は一般的に

特開平3-200739 (2)

高濃度での反応が困難であること等、種々の問題点があり、より優れた工法的製造方法の開発が望まれていた。

(課題を解決するための手段)

このような状況に鑑み本発明者は、さらに優れた光学活性2-ヒドロキシ-4-フェニル酪酸及びそれらのアルキルエステルの製造方法を得るべく鋭意研究した結果、光学活性2-ヒドロキシ-4-フェニル-3-ブテン酸を触媒の存在下、水素添加し夫々対応する光学活性な2-ヒドロキシ-4-フェニル酪酸を製造しうることを、及びこのようにして製造した光学活性2-ヒドロキシ-4-フェニル酪酸をエステル化することにより光学活性な2-ヒドロキシ-4-フェニル酪酸アルキルエステルを製造しうることを見出し本発明を完成した。

本発明で使用する光学活性な2-ヒドロキシ-4-フェニル-3-ブテン酸とは (R)-2-ヒドロキシ-4-フェニル-3-ブテン酸或いは (S)-2-ヒドロキシ-4-フェニル-3-

ブテン酸を意味し、これらの両エナンチオマーの等量混合物であるラセミ体以外であれば両者の組成比がいかなるものでも良いが、一般的には限りなく一方のエナンチオマーの比率が高いほうが有用である。これらの光学活性な2-ヒドロキシ-4-フェニル-3-ブテン酸はいかなる製造法によって作られたものでもかまわないが、本発明者らによる微生物の不斉還元能を利用した方法(特開昭63-105893号、特開昭63-173469号、特開昭63-253020号)により製造された光学活性な2-ヒドロキシ-4-フェニル-3-ブテン酸は光学純度も高く本発明に用いる原料として好適である。

本発明において、(R)-2-ヒドロキシ-4-フェニル-3-ブテン酸、或いは (S)-2-ヒドロキシ-4-フェニル-3-ブテン酸の水素添加反応は、適当な溶媒中で、適当な触媒存在下、温度は例えば0~300℃の範囲内、好ましくは10~70℃の範囲内で、圧力は例えば常圧から200 kg/cm²の範囲内、好ましくは常圧で通

常の不均一系接触水素添加反応の定法に準じて行えば良く、特に制限は無い。

ここで用いられる溶媒としてはエタノール、メタノール、酢酸、ジオキサン、シクロヘキサン、水、テトラヒドロフラン、酢酸エチル、ジメチルホルムアミド、トルエン等を例示することができる。これらの溶媒は単独で使用しても良いし、混合して使用しても良いが、通常、光学活性2-ヒドロキシ-4-フェニル-3-ブテン酸の2~10重量倍使用される。また、この際、最終的に目的とするアルキルエステルに対応したアルコールを含む有機溶媒中で反応を行うことにより、生成物を分離することなく次のエステル化工程に進むことができ収率の向上が可能である。例えば、この例としては、トルエンとエタノールの混合溶媒系が挙げられる。

水素添加反応の触媒としてはコロイド白金、白金ブラック、コロイドパラジウム、パラジウムカーボン、還元ニッケル、白金付キラネーニッケル、還元コバルト、還元銅、亜鉛-クロ

ム酸化物等が例示できる。この際の触媒の添加量としては原料に対し0.1~10重量%の範囲、より好ましくは1~2重量%程度を使用する。

水素の添加反応が終了したら反応終了液から濾過により触媒を除き、濾液を得る。この濾液からは脱溶剤操作等により生成した光学活性2-ヒドロキシ-4-フェニル酪酸を単離することもできるが、そのまま次のエステル化工程に移ることも可能である。

即ち、その濾液に必要に応じてアルコールを追加し、エステル化のための触媒、例えば、硫酸、パラトルエンスルホン酸を基質に対し重量比で1~10%程度添加し常圧により、加熱、脱水することにより目的のアルキルエステルが得られる。

ここで使用されるアルコールとしては、エタノール、メタノール、ブタノール、プロパノール等が挙げられる。

エステル化に際しては、通常、大過剰のアルコールが用いられるが使用するアルコールが水

と共沸しない場合にはベンゼン、トルエンなどの水と共沸する溶媒との混合系により共沸脱水させる事が好しい。

このようにしてエステル化反応が終了したら、続いて、脱溶剤操作を行う。次いで、定圧により減圧蒸留を行い、目的物のアルキルエステルを得る。

(実施例)

以下本発明を具体的に実施例にて説明するが、本発明はこれらの内容に限定されるものではない。

尚、光学活性 2-ヒドロキシ-4-フェニル酢酸のアルキルエステルの光学純度は、光学異性体分離カラムを用いた高速液体クロマトグラフィー（カラム：ダイセル化学工業製キラルセル08、溶媒：n-ヘキサン/2-プロパノール=10:1）により求めた。

実施例 1

(R)-2-ヒドロキシ-4-フェニル-3-ブタン酸（光学純度99.8%o.e.）の酢酸エチル溶

液39.5g（純分20.16g, 0.115mol）をエタノール11.6g、トルエン73.8gの混合溶媒へ加えた。そこへ50重量%パラジウム-カーボン0.6gを入れ、水素球により水素を供給し、常圧下、室温で接触水素添加反応を行った。高速液体クロマトグラフィーにより反応経過を追跡したところ23時間で反応は完了した。次にパラジウム-カーボンを濾過で除き、濾液122.5gを得た。この濾液中には(R)-2-ヒドロキシ-4-フェニル酢酸が19.8g（収率98.2%、光学純度99.7%o.e.）含まれていた。この濾液119g（(R)-2-ヒドロキシ-4-フェニル酢酸19.2gを含む）に濃硫酸0.2gを入れ共沸脱水を行った。5時間後エタノール50gを追加し、反応を完結させた。この反応液から脱溶剤を行った後、減圧蒸留し目的物の(R)-2-ヒドロキシ-4-フェニル酢酸エチルエステルを20.3g（収率91.4%、光学純度99.7%o.e.）得た。

実施例 2

(S)-2-ヒドロキシ-4-フェニル-3-

ブタン酸（光学純度99.0%o.e.）10g（0.057mol）をメタノール5.8g、トルエン38.9gの混合溶媒へ加えた。そこへ50重量%パラジウム-カーボン0.3gを入れ、水素を供給し、常圧下、室温で接触水素添加反応を行った。高速液体クロマトグラフィーにより反応経過を追跡したところ15時間で反応は完了した。次にパラジウム-カーボンを濾過で除き、濾液82.5gを得た。この濾液中には(S)-2-ヒドロキシ-4-フェニル酢酸が9.8g（収率96.9%、光学純度98.8%o.e.）含まれていた。この濾液60g（(S)-2-ヒドロキシ-4-フェニル酢酸9.4gを含む）にパラトルエンスルホン酸0.2gを入れ共沸脱水を行った。2時間後メタノール20gを追加し、反応を完結させた。この反応液から脱溶剤を行った後、減圧蒸留し目的物の(S)-2-ヒドロキシ-4-フェニル酢酸メチルエステルを9.3g（収率91.1%、光学純度98.5%o.e.）得た。

(発明の効果)

本発明により光学活性 2-ヒドロキシ-4-

フェニル酢酸及びそのアルキルエステルの工業的製造が可能になった。

出願人代理人 吉 谷 孝

BEST AVAILABLE COPY